·论著·

女性生育因素对主、客观认知功能的影响：基于平阴队列的横断面分析

付春迎[1]，于瑞洪[2]，王琪[1]，李美玲[1]，王晓祎[1]，朱东山[1*]

1.250012 山东省济南市，山东大学齐鲁医学院公共卫生学院流行病学系
2.250400 山东省济南市平阴县疾病预防控制中心
*通信作者：朱东山，教授/博士生导师；E-mail：dongshan.zhu@sdu.edu.cn
付春迎和于瑞洪共同为第一作者

【摘要】 **背景** 目前关于生育因素与认知功能的研究结论尚不一致，且缺少有关女性生育因素与主观认知功能的研究。**目的** 探究女性生育因素与主、客观认知功能的关联，为认知功能下降及痴呆症的早期预防和干预提供理论依据。**方法** 于2023年7月在济南市平阴县3个乡镇以多阶段整群随机抽样法抽取45~70岁的中老年人进行调研，最终获得有效样本2 165例。一般信息问卷为自行编制，收集社会人口统计学信息、既往病史、生活方式、女性生育因素等信息。分别采用主观认知下降自测量表（SCD-Q9）和蒙特利尔认知评估基础量表（MoCA-B）测量研究对象的主、客观认知功能。通过人体测量获得身高、体质量等信息，通过血液检测获得研究对象的载脂蛋白e4（APOE e4）等位基因分型。采用多因素Logistic回归探讨女性生育因素对主、客观认知功能的影响。采用局部加权回归（Loess）分析女性初潮年龄、绝经年龄、生育期长度与MoCA-B得分的非线性关联。**结果** 纳入女性1 044人，其中SCD-Q9得分异常率为48.37%（505/1 044），MoCA-B得分异常率为67.43%（704/1 044）。多因素Logistic回归分析结果显示，生育3个及以上的女性比生育1个及以下的女性主观认知下降的风险更低（*OR*=0.59，95%*CI*=0.36~0.98）；母乳喂养时长<6个月的女性比喂养时长6~12个月的女性主观认知下降风险更高（*OR*=3.69，95%*CI*=1.03~13.16）。初潮年龄>18岁（*OR*=1.91，95%*CI*=1.09~3.35）、绝经年龄≤45岁（*OR*=1.61，95%*CI*=1.00~2.62）、生育期>40年（*OR*=1.56，95%*CI*=1.07~2.29）或≤30年（*OR*=2.22，95%*CI*=1.05~4.72）均与较差的客观认知功能有关（*P*<0.05）。经Loess分析，可见初潮年龄、绝经年龄以及生育期长度与MoCA-B得分之间近似呈倒"J"型关系。**结论** 子女数量较少（≤1个）、较短母乳喂养时长（<6个月）的女性主观认知下降风险更高。初潮年龄>18岁、早绝经（≤45岁）、生育期过长或过短均与较差的客观认知功能有关。应关注女性生育因素对认知功能的影响，以延缓认知功能下降的进程。

【关键词】 女性；生育因素；认知功能；主观认知功能；客观认知功能；横断面研究
【中图分类号】 R 339.2 R 338.64 【文献标识码】 A DOI：10.12114/j.issn.1007-9572.2024.0213

The Association between Female Reproductive Factors and Subjective and Objective Cognitive Function：a Cross-sectional Analysis from the Pingyin Cohort

FU Chunying[1]，YU Ruihong[2]，WANG Qi[1]，LI Meiling[1]，WANG Xiaoyi[1]，ZHU Dongshan[1]*
1.Department of Epidemiology，School of Public Health，Cheeloo College of Medicine，Shandong University，Jinan 250012，China
2.Pingyin Center for Disease Control and Prevention，Pingyin 250400，China
**Corresponding author：ZHU Dongshan，Professor/Doctoral supervisor；E-mail：dongshan.zhu@uq.net.au*
FU Chunying and YU Ruihong are co-first authors

【Abstract】 **Background** The association between female reproductive factors and cognitive function was unclear, there still lack studies on female reproductive factors and subjective cognitive function. **Objective** Exploring the relationship

基金项目：国家自然科学基金资助项目（82273702）；山东省优秀青年科学基金项目（海外）（2022HWYQ-030）；泰山学者项目专项基金（tsqnz20221103）

引用本文：付春迎，于瑞洪，王琪，等.女性生育因素对主、客观认知功能的影响：基于平阴队列的横断面分析［J］.中国全科医学，2024. DOI：10.12114/j.issn.1007-9572.2024.0213.［Epub ahead of print］［www.chinagp.net］

FU C Y，YU R H，WANG Q，et al. The association between female reproductive factors and subjective and objective cognitive function：a cross-sectional analysis from the Pingyin cohort［J］. Chinese General Practice，2024.［Epub ahead of print］.

between female reproductive factors and subjective or objective cognitive function, and providing theoretical basis for the prevention and intervention of cognitive decline and dementia. **Methods** The baseline survey was conducted in July 2023 in Pinyin, Jinan (in three townships). After using a multi-stage cluster random sampling method, 2 165 valid participants aged 45~70 were recruited at baseline. We collected sociodemographic data, medical histories, lifestyle factors, and female reproductive factors through a self-designed comprehensive questionnaire. The subjective and objective cognitive function of participants were evaluated by the Subjective Cognitive Decline-Questionnaire 9 (SCD-Q9) and Montreal Cognitive Assessment Scale-Basic (MoCA-B), respectively. In addition, we also collected anthropometric data (included height and weight) and blood samples (to get APOE e4 alleles). Multivariate Logistic regression and Local weighted regression (Loess) were used to analyze the influence of female reproductive factors on cognitive function and to detect potential nonlinear relationships between age at menarche, age at menopause, length of reproductive period and MoCA-B scores. **Results** A total of 1 044 women were included in this study. The prevalence of abnormal SCD-Q9 scores was 48.37% (505/1 044), while the prevalence of abnormal MoCA-B scores was 67.43% (704/1 044). Women who had 3 or more children had a lower risk of subjective cognitive decline compared with those who had 1 or fewer children (OR=0.59, 95%CI=0.36-0.98). Women with a breastfeeding duration<6 months had a higher risk of subjective cognitive decline compared with those with a breastfeeding duration of 6~12 months (OR=3.69, 95%CI=1.03-13.16). Age at menarche >18 years (OR=1.91, 95%CI=1.09-3.35), age at menopause ≤ 45 years (OR=1.61, 95%CI=1.00-2.62), and reproductive period >40 years (OR=1.56, 95%CI=1.07-2.29) or ≤ 30 years (OR=2.22, 95%CI=1.05-4.72) were all associated with poorer objective cognitive function (P<0.05). Loess analysis revealed an inverted "J-shaped" relationship between age at menarche, age at menopause, reproductive period and MoCA-B scores. **Conclusion** Women with fewer children (≤ 1) and shorter breastfeeding duration (<6 months) have a higher risk of subjective cognitive decline. Age at menarche >18 years, early menopause (≤ 45 years), and excessively long or short reproductive periods are all associated with poorer objective cognitive function. We should pay attention to the influence of female reproductive factors on cognitive function in order to delay the process of cognitive decline.

【Key words】 Female; Reproductive factors; Cognitive function; Subjective cognitive function; Objective cognitive function; Cross-sectional study

主观认知下降（subjective cognitive decline，SCD）指主观报告的记忆丧失或意识模糊发生频率增加[1]，发生早于轻度认知障碍（mild cognitive impairment，MCI）[2]，并可能是阿尔茨海默病（Alzheimer's disease，AD）的临床前阶段[3]。既往研究显示，女性比男性更易患 SCD 和 MCI[4-6]，且与男性相比，绝经后女性主观和客观记忆力下降的风险更高[7]。雌激素的神经保护机制由来已久[8]，围绝经期卵巢雌激素分泌不足被认为是女性认知功能障碍和 SCD 的原因[1]。女性生育因素包括初潮和绝经年龄、生育子女数量、生育期长度等，其与雌激素水平息息相关。然而，目前仍缺少有关女性生育因素与主观认知功能的研究，且生育因素与认知功能的相关研究结论尚不一致。《“健康中国行动”（2019—2030）》及《“十四五”健康老龄化规划》均明确提出预防痴呆症的具体任务。鉴于此，本研究基于平阴队列数据，以性别特异性因素为切入点，探究女性生育因素与主、客观认知功能的关联，为认知功能下降的分性别精准预防提供依据。

1 对象与方法

1.1 研究对象

平阴队列于 2023 年 7 月开启基线调查，采用多阶段整群随机抽样方法抽取研究对象。根据济南市平阴县各乡镇的地理位置，从平阴县北、中、南部分别选取 1 个乡镇，共 3 个镇。然后，从各镇中筛选常住人口超过 1 500 人的行政村，随机抽取 2 个村作为样本村，共 6 个村。如样本村不足，再随机抽取第 3 个村，最终选出 7 个样本村。

研究对象的纳入标准：（1）该地区的常住居民（在当地居住 6 个月及以上）；（2）年龄 45~70 岁；（3）受调查者本人或家属同意，并签署知情同意书。排除标准：（1）患有严重精神分裂症、已有阿尔茨海默病和其他类型痴呆症；（2）存在严重的听力、视力、言语沟通障碍；（3）不配合调查人员或因其他原因无法完成问卷。队列基线共调查 2 187 人，获得有效样本量 2 165 人（问卷无漏项错项），应答率为 98.9%。本研究基于基线人群，仅纳入已绝经女性，在剔除缺失协变量人群后，最终纳入 1 044 例女性。基线调查内容包括体格检查、流行病学问卷调查、脑核磁共振平扫和血液样本采集检测。本研究已通过山东大学伦理委员会的批准（LL20220319）。

1.2 调查方法

通过面对面询问的方式进行问卷调查，使用专业设备现场采集研究对象的身高、体质量、血压等数据。完

成问卷调查后第二日采集研究对象的空腹血样。

1.3 调查内容

1.3.1 一般信息问卷：问卷为自行编制，包括社会人口统计学信息（年龄、性别、职业、婚姻状况、文化程度等）、既往病史（高血压、糖尿病、冠心病等）、家族史、生活方式状况（吸烟、饮酒、饮食、体力锻炼活动等）、自我报告的视听状况、心理状况、女性生育因素等方面。本研究的女性生育因素包括生育子女数量、初产和末产产龄、初潮年龄、绝经年龄、生育期长度及母乳喂养情况。

1.3.2 主观认知下降自测量表（Subjective Cognitive Decline-questionnaire 9，SCD-Q9）：本研究采用SCD-Q9测试研究对象的主观认知功能，量表Cronbach's α系数为0.870~0.881[9]。SCD-Q9包括2个维度和9个条目，分别是整体记忆功能及与时间对比维度（6个条目）和日常活动能力维度（3个条目），问卷总分为9分[9]。本研究参照既往文献将SCD-Q9得分≥5分划分为得分异常[10]。

1.3.3 蒙特利尔认知评估基础量表（MoCA-B）：与主观报告的认知功能相对，在本研究中，客观认知功能是指可由量表测试反映的综合认知功能，常用的测量工具包括简易精神状态检查（Mini-mental State Examination，MMSE）和蒙特利尔认知评估量表（Montreal Cognitive Assessment Scale，MoCA）等。考虑农村地区文化程度较低，本研究采用题目较易回答的MoCA-B，该量表评估的认知域包括：执行功能、语言、定向、计算、抽象思维、记忆、视知觉、注意和集中，Cronbach's α系数为0.807[10]。量表满分为30分，按受教育年限分别制定划界分，划界分分别为19/20分（受教育年限≤6年，20分及以上为得分正常，19分及以下为得分异常，下同）、22/23分（受教育年限6~12年）和24/25分（受教育年限>12年）[11]，低于划界为得分异常。

1.3.4 通过人体测量收集的数据资料：身高、体质量等指标。BMI=体质量（kg）/身高^2（m^2）。

1.3.5 通过血液样本检测得到的数据资料：载脂蛋白e4（Apolipoprotein e4，APOE e4）等位基因分型。

1.4 质量控制

本研究从设计、实施、分析和报告等多个方面进行质量管理。在研究设计阶段，基于国内外相关文献和专家意见，根据研究目标，编制内容严谨的调查问卷，问卷在预调查结束后获得更新完善。在调查实施前，对调研团队进行2次统一培训，确保调研员采用统一的指导语提醒受试者填写，以减少信息偏倚。问卷收集后，由专人进行统计复核，剔除填写不完整以及填写内容明显不合理的问卷，以保证数据的完整性和可靠性。

1.5 统计学方法

采用SAS 9.4和R 4.3.3软件进行数据分析。计数资料以相对数表示，组间比较采用χ^2检验。本研究以SCD-Q9的得分是否异常和MoCA-B得分是否异常为因指标，采用多因素Logistic回归分析探讨女性生育因素分组与SCD-Q9、MoCA-B得分异常的关系。进一步采用局部加权回归（Locally Weighted Scatterplot Smoothing，Loess）分析女性初潮年龄、绝经年龄、生育期长度与MoCA-B得分的非线性关联，并拟合回归曲线和置信区间。结果均以$P<0.05$为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 研究对象基线特征及生育因素比较

本研究共纳入1 044名已绝经女性，年龄47~70岁。其中SCD-Q9得分异常率为48.37%（505/1 044），MoCA-B得分异常率为67.43%（704/1 044）。不同年龄、收入、受教育水平、高血压史、糖尿病史的女性SCD-Q9和MoCA-B的得分异常率比较，差异均有统计学意义（$P<0.05$）；不同休闲活动数量、冠心病史、心律不齐史、雌激素使用史的女性SCD-Q9得分异常率比较，差异均有统计学意义（$P<0.05$）；不同职业的女性MoCA-B得分异常率比较，差异有统计学意义（$P<0.05$），见表1。

本研究中，57.18%（597/1 044）的女性生育2个孩子。63.31%（661/1 044）的女性在15~18岁初潮，44.25%（462/1 044）的女性在46~50岁绝经。不同初潮年龄的女性SCD-Q9得分异常率比较，差异有统计学意义（$P<0.05$）；不同子女数量、初潮年龄、绝经年龄、生育期长度的女性MoCA-B得分异常率比较，差异有统计学意义（$P<0.05$），见表2。

2.2 女性生育因素与SCD-Q9得分异常的关联

以SCD-Q9得分是否异常作为因变量（赋值：正常=0，异常=1），以女性生育因素为自变量，进行多因素Logistic回归分析，结果显示，与生育子女数为1个及以下的女性相比，生育3个及以上的女性出现SCD-Q9得分异常的可能性降低（OR=0.59，95%CI=0.36~0.98，$P<0.05$）。在母乳喂养的女性中，喂养时长短于6个月较喂养时长6~12个月更有可能出现SCD-Q9得分异常（OR=3.69，95%CI=1.03~13.16），见表3。

2.3 女性生育因素与MoCA-B得分异常的关联

以MoCA-B得分是否异常作为因变量（赋值：正常=0，异常=1），以女性生育因素为自变量，进行多因素Logistic回归分析，结果显示，与初潮年龄在13~14岁的女性相比，18岁后初潮的女性出现MoCA-B得分异常的可能性增加（OR=1.91，95%CI=1.09~3.35，$P<0.05$）。早绝经（≤45岁）的女性比绝经年龄



表 1 不同基线特征的研究对象 SCD-Q9 得分异常率和 MoCA-B 得分异常率比较［例（%）］

Table 1 Comparison of abnormal rates of SCD-Q9 and MoCA-B score among subjects with different baseline characteristics

变量	例数	SCD-Q9			MoCA-B		
		得分异常率	χ^2 值	P 值	得分异常率	χ^2 值	P 值
基线年龄（岁）			16.932	<0.001		121.460	<0.001
<60	461	190（41.21）			228（49.46）		
≥ 60	583	315（54.03）			476（81.65）		
BMI（kg/m^2）			4.547	0.109		1.514	0.606
<24	948	464（48.95）			637（67.19）		
24~28	88	40（45.45）			60（68.18）		
≥ 28	8	1（12.50）			7（87.50）		
收入（元）			8.242	0.016		33.116	<0.001
<1 000	852	430（50.47）			603（70.77）		
1 000~5 000	173	67（38.73）			97（56.07）		
>5 000	19	8（42.11）			4（21.05）		
受教育水平			13.577	0.001		37.879	<0.001
小学及以下	579	309（53.37）			429（74.09）		
初高中	447	190（42.51）			271（60.63）		
大专及以上	18	6（33.33）			4（22.22）		
职业			9.745	0.189		46.571	<0.001
务农	465	232（49.89）			319（68.60）		
打工	111	49（44.14）			72（64.86）		
个体经商户	25	8（32.00）			11（44.00）		
村干部、村医、教师	30	18（60.00）			7（23.33）		
不从事任何劳动	368	182（49.46）			268（72.83）		
生产、生活、服务业	32	10（31.25）			23（71.88）		
医务人员、公务员、事业编等	13	6（46.15）			4（30.77）		
体育运动数量（个）			0.975	0.920		2.782	0.629
0	7	4（57.14）			5（71.43）		
1	13	5（38.46）			11（84.62）		
2	202	101（50.00）			141（69.80）		
3	479	230（48.02）			316（65.97）		
>3	343	165（48.10）			231（67.35）		
休闲活动数量（个）			15.614	0.001		5.910	0.112
0	106	67（63.21）			72（67.92）		
1	285	147（51.58）			208（72.98）		
2	373	159（42.63）			241（64.61）		
≥ 3	280	132（47.14）			183（65.36）		
吸烟史			0.820	0.508		1.903	0.285
有	9	3（33.33）			8（88.89）		
无	1 035	502（48.50）			696（67.25）		
饮酒史			0.095	0.818		0.827	0.392
有	82	41（50.00）			59（71.95）		
无	962	464（48.23）			645（67.05）		
独居情况			0.610	0.448		0.019	0.893
是	66	35（53.03）			44（66.67）		
否	978	470（48.06）			660（67.48）		
高血压史			4.776	0.029		12.144	0.001
有	340	181（53.24）			254（74.71）		
无	704	324（46.02）			450（63.92）		

（续表 1）

变量	例数	SCD-Q9			MoCA-B		
		得分异常率	χ^2 值	*P* 值	得分异常率	χ^2 值	*P* 值
糖尿病史			6.686	0.011		13.747	<0.001
有	142	83（58.45）			115（80.99）		
无	902	422（46.78）			589（65.30）		
冠心病史			7.341	0.009		2.149	0.149
有	120	72（60.00）			88（73.33）		
无	924	433（46.86）			616（66.67）		
心律不齐史			16.548	<0.001		1.977	0.168
有	78	55（70.51）			47（60.26）		
无	966	450（46.58）			657（68.01）		
心力衰竭史			0.809	0.438		0.002	1.000
有	6	4（66.67）			4（66.67）		
无	1 038	501（48.27）			700（67.44）		
APOE e4 携带数量（个）			0.501	0.800		0.960	0.669
0	848	408（48.11）			568（66.98）		
1	186	93（50.00）			128（68.82）		
2	10	4（40.00）			8（80.00）		
雌激素使用史			10.234	0.002		0.435	0.576
有	33	25（75.76）			24（72.73）		
无	1 011	480（47.48）			680（67.26）		

在51~54岁的女性更可能发生MoCA-B得分异常（OR=1.61，95%CI=1.00~2.62，P<0.05）。相较于生育期长度31~35年的女性，生育期短于30年（OR=1.56，95%CI=1.07~2.29，P<0.05）或长于40年（OR=2.22，95%CI=1.05~4.72，P<0.05）的女性出现MoCA-B得分异常的可能性均会增加，见表4。

2.4 女性初潮年龄、绝经年龄、生育期长度与MoCA-B得分的非线性关联

经Loess分析，可见初潮年龄、绝经年龄以及生育期长度与MoCA-B得分之间近似呈倒“J”型关系。初潮年龄在13~14岁的女性MoCA-B得分较高，而初潮越晚得分越低；51~54岁绝经的女性MoCA-B得分较高，且绝经越早得分越低，当绝经年龄超过55岁时，MoCA-B得分下降趋势明显；生育期长度在36~40年的女性MoCA-B得分较高，当生育期长度长于40年时，MoCA-B得分下降趋势明显，见图1。

3 讨论

本研究是一项基于平阴队列的横断面分析，以女性所特有的生育因素为切入点，探索其与主、客观认知功能的关系，是对既往研究的补充和完善。

目前国内外少有研究关注女性生育因素与主观认知功能的关联。作者所在团队曾利用中国健康与养老追踪研究数据分析初潮年龄、绝经年龄以及生育期长度与SCD的关联，未得到具有统计学意义的结果[7]。本研究发现较短的母乳喂养时长与SCD得分异常相关，这是对既往研究证据的补充。

近年来，研究人员对女性生育因素与客观认知功能下降之间的关系进行了广泛的探讨，但结论尚不一致。一项基于我国北方农村地区的大型横断面研究发现，产次较多与较低的认知功能得分相关（r=-0.07，P<0.001）[12]。SONG等[13]和HEYS等[14]分别以新加坡华人女性和广州女性为研究对象，得到了相似的结果。然而在一项美国的研究中，作者发现与未生育的女性相比，生育1~3胎（HR=0.75，95%CI=0.56~0.99）或4胎及以上（HR=0.71，95%CI=0.53~0.96）的女性患MCI和痴呆的风险较低[15]。上述研究均未校正痴呆的主要易感基因APOE e4[16]。本研究在校正了包括易感基因在内的一系列协变量后，并未观察到生育子女数量与MoCA-B得分异常的关联，这可能与本研究中女性的生育期均在计划生育政策实施时期，子女数量分布较为集中有关。

与既往研究结果相似[12，17-18]，本研究发现初潮年龄越大，MoCA-B得分下降趋势越明显，且18岁后仍未初潮的女性比13~15岁初潮的女性更有可能出现得分异常。月经初潮常代表女性体内开始分泌较高水平的内源性雌激素，而雌激素具有神经保护作用[8]，初潮年龄较晚意味着暴露于高水平雌激素的时间较晚，这可能



表 2 不同女性生育因素的研究对象 SCD-Q9 得分异常率和 MoCA-B 得分异常率比较[例(%)]
Table 2 Comparison of abnormal rates of SCD-Q9 and MoCA-B score among women with different reproductive factors

变量	例数	SCD-Q9			MoCA-B		
		得分异常率	χ^2 值	*P* 值	得分异常率	χ^2 值	*P* 值
子女数量(个)			5.774	0.115		19.836	<0.001
0	2	0			1(50.00)		
1	338	151(44.67)			199(58.88)		
2	597	305(51.09)			420(70.35)		
≥ 3	107	49(45.79)			84(78.50)		
初产产龄(岁)			7.401	0.113		2.194	0.630
≤ 22	228	106(46.49)			157(68.86)		
23~24	326	154(47.24)			214(65.64)		
25~26	280	152(54.29)			185(66.07)		
>26	208	93(44.71)			147(70.67)		
末产产龄(岁)			2.441	0.599		3.950	0.206
≤ 25	291	144(49.48)			189(64.95)		
26~30	428	210(49.07)			303(70.79)		
>30	323	151(46.75)			211(65.33)		
初潮年龄(岁)			11.705	0.008		40.867	<0.001
<13	40	15(37.50)			23(57.50)		
13~14	183	88(48.09)			93(50.82)		
15~18	661	306(46.29)			457(69.14)		
>18	160	96(60.00)			131(81.88)		
绝经年龄(岁)			5.762	0.124		12.991	0.004
≤ 45	152	81(53.29)			112(73.68)		
46~50	462	212(45.89)			300(64.94)		
51~54	281	130(46.26)			177(62.99)		
≥ 55	149	82(55.03)			115(77.18)		
生育期长度(年)			7.602	0.055		26.148	<0.001
≤ 30	267	144(53.93)			204(76.40)		
31~35	422	192(45.50)			277(65.64)		
36~40	294	134(45.58)			173(58.84)		
>40	61	35(57.38)			50(81.97)		
是否母乳喂养孩子			0.584	0.459		0.048	0.842
是	1 015	493(48.57)			685(67.49)		
否	29	12(41.38)			19(65.52)		
母乳喂养时长(月)			3.381	0.187		0.962	0.619
<6	16	11(68.75)			9(56.25)		
6~12	54	23(42.59)			36(66.67)		
>12	945	459(48.57)			640(67.72)		

是引起 MoCA-B 得分偏低的原因。本研究仅观察到早绝经(≤ 45 岁)与 MoCA-B 得分异常的关联。最新一项 Meta 分析也显示早绝经(≤ 45 岁)可显著增加认知功能障碍和痴呆的风险(*RR*=1.22,95%*CI*=1.11~1.34),该研究也发现晚绝经(≥ 54 岁)与认知功能障碍降低有关(*RR*=0.93,95%*CI*=0.91~0.96)[18],但本研究没有发现晚绝经与 MoCA-B 得分异常之间的关联。目前,晚绝经(≥ 54 岁)与客观认知功能之间的关联证据仍然不足。由于现有研究的样本来源有限,很难得出具有广泛适用性的结论。因此,仍需要进行大规模、多中心的前瞻性队列研究,以提供更可靠的证据基础。

生育期长度与客观认知功能下降之间的关联尚不明确。XI 等[12]、HEYS 等[14]在中国人群中发现较长的生育期可降低 MCI 风险。SHIMIZU 等[19]研究表明,与生育期≤ 33 年的女性相比,生育期≥ 38 年的女性发生认知障碍的可能性降低 38%(*OR*=0.62,

表 3 女性生育因素与 SCD-Q9 得分异常的多因素 Logistic 回归分析［*OR*（95%*CI*）］
Table 3 Multifactorial Logistic regression analysis of the association between female reproductive factors and abnormal SCD-Q9 scores

变量	模型 1	模型 2	模型 3	模型 4
子女数量（个）				
≤ 1	1.00	1.00	1.00	1.00
2	1.14（0.86~1.50）	1.11（0.83~1.48）	1.11（0.83~1.49）	1.07（0.80~1.44）
≥ 3	0.81（0.51~1.28）	0.70（0.44~1.13）	0.68（0.42~1.10）	0.59（0.36~0.98）
初产产龄（岁）				
≤ 22	1.00（0.71~1.41）	0.96（0.68~1.36）	0.99（0.69~1.40）	0.97（0.68~1.39）
23~24	1.00	1.00	1.00	1.00
25~26	1.30（0.94~1.80）	1.28（0.92~1.77）	1.24（0.89~1.73）	1.26（0.90~1.77）
>26	0.89（0.62~1.26）	0.93（0.65~1.33）	0.91（0.63~1.32）	0.91（0.62~1.32）
末产产龄（岁）				
≤ 25	1.18（0.87~1.61）	1.14（0.83~1.56）	1.15（0.84~1.59）	1.20（0.87~1.67）
26~30	1.00	1.00	1.00	1.00
>30	0.98（0.73~1.31）	0.92（0.68~1.24）	0.93（0.69~1.27）	0.92（0.67~1.25）
初潮年龄（岁）				
<13	0.63（0.31~1.28）	0.70（0.34~1.44）	0.63（0.30~1.32）	0.56（0.26~1.21）
13~14	1.00	1.00	1.00	1.00
15~18	0.82（0.58~1.15）	0.74（0.52~1.06）	0.72（0.50~1.03）	0.72（0.50~1.04）
>18	1.28（0.82~2.01）	1.13（0.71~1.81）	1.10（0.68~1.77）	1.10（0.68~1.79）
绝经年龄（岁）				
≤ 45	1.29（0.87~1.92）	1.35（0.90~2.03）	1.40（0.93~2.11）	1.33（0.87~2.03）
46~50	0.99（0.73~1.34）	1.02（0.75~1.39）	1.04（0.76~1.41）	1.02（0.74~1.40）
51~54	1.00	1.00	1.00	1.00
≥ 55	1.28（0.85~1.92）	1.33（0.88~2.00）	1.39（0.91~2.11）	1.32（0.86~2.03）
生育期长度（年）				
≤ 30	1.33（0.98~1.82）	1.35（0.99~1.86）	1.37（0.99~1.89）	1.33（0.96~1.85）
31~35	1.00	1.00	1.00	1.00
36~40	1.04（0.77~1.40）	1.09（0.80~1.48）	1.08（0.79~1.48）	1.06（0.77~1.47）
>40	1.50（0.87~2.59）	1.55（0.89~2.70）	1.56（0.89~2.74）	1.41（0.79~2.51）
是否母乳喂养孩子				
是	1.42（0.67~3.01）	1.52（0.70~3.26）	1.68（0.76~3.72）	1.72（0.76~3.90）
否	1.00	1.00	1.00	1.00
母乳喂养时长（月）				
<6	2.76（0.83~9.11）	2.96（0.87~10.03）	3.00（0.87~10.35）	3.69（1.03~13.16）
6~12	1.00	1.00	1.00	1.00
>12	1.25（0.72~2.19）	1.33（0.75~2.38）	1.29（0.72~2.34）	1.47（0.80~2.73）

注：模型 1 校正年龄（赋值：<60 岁 =1，≥ 60 岁 =2）；模型 2：在模型 1 的基础上校正受教育水平（赋值：小学及以下 =0，初高中 =1，大专及以上 =2）、收入（赋值：<1 000 元 =0，1 000~5 000 元 =1，>5 000 元 =2）、职业（赋值：务农 =0，打工 =1，个体经商户 =2，村干部、村医、教师 =3，不从事任何劳动 =4，生产、生活、服务业 =5，医务人员、公务员、事业编等 =6）、是否独居（否 =0，是 =1）、BMI（赋值：<24 kg/m^2=1，24~28 kg/m^2=2，≥ 28 kg/m^2=3）；模型 3：在模型 2 的基础上校正体育运动数量（赋值：0 个 =0，1 个 =1，2 个 =2，3 个 =3，>3 个 =4）、休闲活动数量（赋值：0 个 =0，1 个 =1，2 个 =2，≥ 3 个 =3）、吸烟（赋值：否 =0，是 =1）、饮酒（赋值：否 =0，是 =1）；模型 4：在模型 3 的基础上校正疾病史（高血压、糖尿病、心血管疾病，赋值：无 =0，有 =1）、APOE e4 携带数量（赋值：0 个 =0，1 个 =1，2 个 =2）、雌激素使用史（赋值：无 =0，有 =1）。

95%*CI*=0.40~0.96）。然而，瑞士的一项长期纵向研究却指出较长的生育期可显著增加晚年痴呆风险（*HR*=1.06，95%*CI*=1.03~1.20）[20]。本研究以生育期 31~35 年的女性作为参照组，观察到生育期较短（≤ 30 年）或较长（>40 年）的女性，其 MoCA-B 得分异常的可能性分别增加 56% 和 22%。值得注意的是，以往的研究多局限于线性关系的探讨，而本研究则进一步探索了生育期长度与认知功能得分之间的非线性关系。本研究发现生育期长度与 MoCA-B 得分之间存在非线性关联，即较短和较长的生育期均与得分降低有关。已知短

表 4 女性生育因素与 MoCA-B 得分异常的多因素 Logistic 回归分析［*OR*（95%*CI*）］

Table 4 Multivariate Logistic regression analysis of female reproductive factors and abnormal MoCA-B score

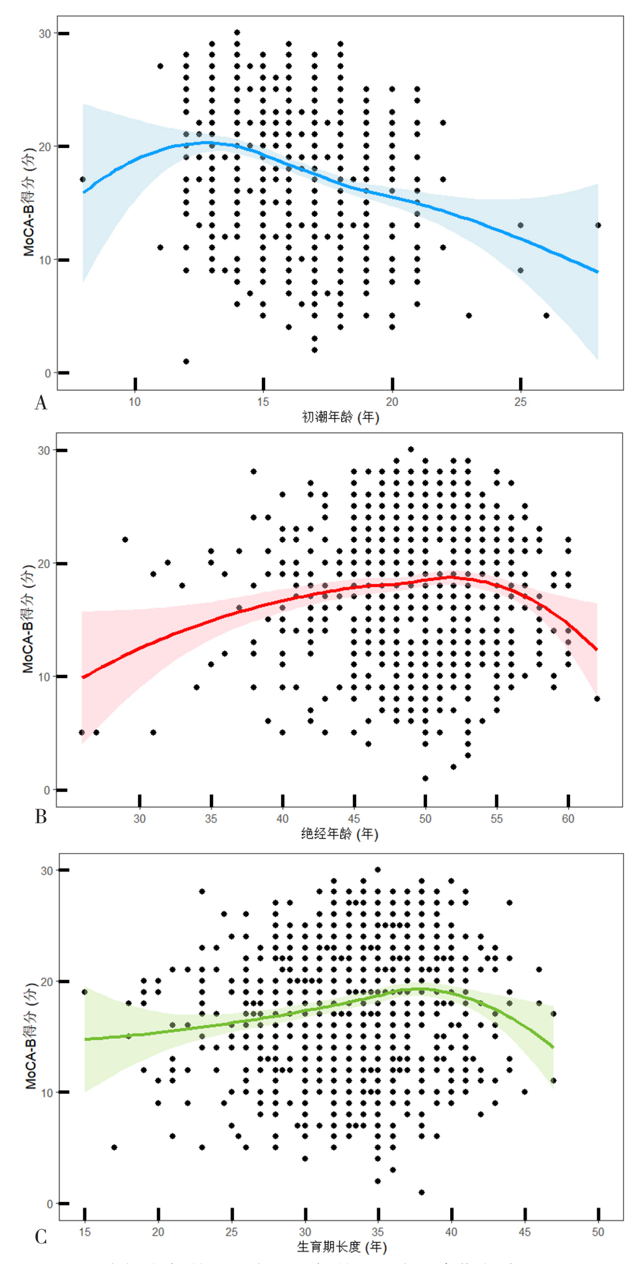
变量	模型 1	模型 2	模型 3	模型 4
子女数量（个）				
≤ 1	1.00	1.00	1.00	1.00
2	1.17（0.86~1.58）	1.07（0.78~1.47）	1.06（0.78~1.46）	1.05（0.76~1.44）
≥ 3	1.20（0.69~2.08）	1.03（0.58~1.82）	1.02（0.57~1.81）	1.04（0.58~1.87）
初产产龄（岁）				
≤ 22	1.31（0.89~1.93）	1.26（0.85~1.87）	1.30（0.88~1.94）	1.29（0.86~1.93）
23~24	1.00	1.00	1.00	1.00
25~26	0.95（0.66~1.36）	1.01（0.69~1.46）	0.99（0.68~1.45）	0.99（0.68~1.45）
>26	1.23（0.83~1.84）	1.37（0.90~2.09）	1.38（0.90~2.11）	1.35（0.88~2.08）
末产产龄（岁）				
≤ 25	1.16（0.82~1.65）	1.1（0.77~1.57）	1.10（0.77~1.58）	1.12（0.78~1.61）
26~30	1.00	1.00	1.00	1.00
>30	0.95（0.68~1.33）	0.91（0.65~1.29）	0.92（0.65~1.31）	0.93（0.65~1.32）
初潮年龄（岁）				
<13	1.27（0.62~2.63）	1.13（0.53~2.39）	1.08（0.50~2.30）	1.09（0.51~2.35）
13~14	1.00	1.00	1.00	1.00
15~18	1.60（1.12~2.28）	1.44（0.99~2.09）	1.43（0.98~2.09）	1.45（0.99~2.13）
>18	2.35（1.39~3.99）	1.93（1.12~3.33）	1.87（1.07~3.25）	1.91（1.09~3.35）
绝经年龄（岁）				
≤ 45	1.58（1.00~2.50）	1.55（0.96~2.49）	1.59（0.98~2.56）	1.61（1.00~2.62）
46~50	1.12（0.81~1.56）	1.07（0.76~1.50）	1.08（0.77~1.53）	1.08（0.77~1.53）
51~54	1.00	1.00	1.00	1.00
≥ 55	1.48（0.92~2.40）	1.43（0.87~2.34）	1.49（0.90~2.45）	1.50（0.91~2.48）
生育期长度（年）				
≤ 30	1.50（1.04~2.16）	1.47（1.01~2.14）	1.53（1.05~2.24）	1.56（1.07~2.29）
31~35	1.00	1.00	1.00	1.00
36~40	0.80（0.58~1.11）	0.84（0.60~1.18）	0.86（0.61~1.21）	0.87（0.62~1.23）
>40	1.98（0.97~4.05）	2.16（1.03~4.52）	2.24（1.06~4.71）	2.22（1.05~4.72）
是否母乳喂养孩子				
是	1.31（0.57~3.00）	1.53（0.66~3.56）	1.55（0.66~3.68）	1.57（0.65~3.76）
否	1.00	1.00	1.00	1.00
母乳喂养时长（月）				
<6	0.45（0.13~1.52）	0.38（0.10~1.41）	0.36（0.10~1.38）	0.32（0.08~1.23）
6~12	1.00	1.00	1.00	1.00
>12	0.99（0.53~1.85）	0.81（0.41~1.61）	0.76（0.38~1.52）	0.70（0.35~1.41）

注：模型 1~4 的校正因素和赋值情况同表 3。

期的内源性雌激素暴露（如生育期较短）与较差的认知功能相关，但长期暴露于雌激素也可能造成认知功能下降。有研究表明，补充雌激素以延长雌激素总体暴露时长不一定有益于认知功能[21]。

尽管现有研究结果存在争议，但生育因素对女性认知功能的影响不可忽视。本研究为既往研究提供了新的证据线索。未来需要进行大样本、多中心的队列研究，以评估不同种族和地域因素对生育因素与认知功能下降关系的影响。

本研究相关结果可为女性认知健康的促进和维护、制定更加精准和有效的预防和干预措施提供理论依据。此外，本研究建议应进一步探讨女性生育因素与认知功能复杂关联的内在和外在机制，完善主观认知功能测量工具的开发应用。本研究也存在一定局限性：（1）研究类型为横断面研究，无法确定因果关系；（2）收集的生育因素信息均来源于自报，可能存在回忆偏倚；（3）本研究将 SCD-Q9 和 MoCA-B 量表得分异常分别作为主、客观认知功能下降的指标，而不是以确诊的 SCD



注：A 为初潮年龄，B 为绝经年龄，C 为生育期长度。

图 1　女性初潮年龄、绝经年龄、生育期长度与 MoCA-B 得分的非线性关系

Figure 1　The non-linear relationship between female age at menarche, age at menopause, reproductive period and MoCA-B score

和 MCI 作为结局指标；（4）研究对象均来自同一地区的农村，结果外推可能受限。

4　小结

综上所述，女性生育因素与主、客观认知功能存在关联，生育子女数量少（≤ 1 个）、母乳喂养时长较短（<6 个月）与较差的主观认知表现相关，而初潮较晚（>18 岁）、绝经较早（≤ 45 岁）、生育期较长（>40 年）或较短（≤ 30 年）均与较差的客观认知表现相关。研究结果可对今后精准防治认知功能下降以及相关措施的制定提供理论依据。

作者贡献：付春迎和于瑞洪负责现场数据收集与整理、研究的实施和设计、统计学分析、绘制图表以及论文起草；王琪、李美玲、王晓祎负责现场数据收集、初步处理；朱东山负责研究的构思，对文章进行质量控制与审查，并负责最终版本修订，对论文负责。

本文无利益冲突。

付春迎：https://orcid.org/0000-0003-1809-9742
朱东山：https://orcid.org/0000-0002-0697-7432

参考文献

[1] SCHLIEP K C，BARBEAU W A，LYNCH K E，et al. Overall and sex-specific risk factors for subjective cognitive decline：findings from the 2015-2018 Behavioral Risk Factor Surveillance System Survey [J]. Biol Sex Differ，2022，13（1）：16. DOI：10.1186/s13293-022-00425-3.

[2] BUCKLEY R F，MARUFF P，AMES D，et al. Subjective memory decline predicts greater rates of clinical progression in preclinical Alzheimer's disease [J]. Alzheimers Dement，2016，12（7）：796-804. DOI：10.1016/j.jalz.2015.12.013.

[3] JESSEN F，AMARIGLIO R E，VAN BOXTEL M，et al. A conceptual framework for research on subjective cognitive decline in preclinical Alzheimer's disease[J]. Alzheimers Dement，2014，10（6）：844-852. DOI：10.1016/j.jalz.2014.01.001.

[4] WEN C，HU H，OU Y N，et al. Risk factors for subjective cognitive decline：the CABLE study [J]. Transl Psychiatry，2021，11（1）：576. DOI：10.1038/s41398-021-01711-1.

[5] 薛超，李娟，方茜，等. 中国老年人主观认知下降患病率的 Meta 分析 [J]. 实用心脑肺血管病杂志，2023，31（11）：67-72，80. DOI：10.12114/j.issn.1008-5971.2023.00.278.

[6] JIA L F，DU Y F，CHU L，et al. Prevalence，risk factors，and management of dementia and mild cognitive impairment in adults aged 60 years or older in China：a cross-sectional study [J]. Lancet Public Health，2020，5（12）：e661-e671. DOI：10.1016/S2468-2667（20）30185-7.

[7] LI J，HAO W T，FU C Y，et al. Sex differences in memory：do female reproductive factors explain the differences? [J]. Front Endocrinol，2022，13：837852. DOI：10.3389/fendo.2022.837852.

[8] 贾晓静，贾少杰，张昱，等. 雌激素、apoE 与阿尔茨海默病 [J]. 中国老年学杂志，2007，27（6）：593-596. DOI：10.3969/j.issn.1005-9202.2007.06.048.

[9] 郝立晓，胡笑晨，韩璎，等. 英文版主观认知下降问卷的汉化及信效度分析 [J]. 中国全科医学，2019，22（26）：3238-3245. DOI：10.12114/j.issn.1007-9572.2019.00.045.

[10] 宋银华，刘玉双，杨青，等. 老年人主观认知下降与慢性病共病的相关性分析 [J]. 中国全科医学，2023，26（10）：1241-1249. DOI：10.12114/j.issn.1007-9572.2022.0800.

[11] CHEN K L，XU Y，CHU A Q，et al. Validation of the Chinese version of Montreal cognitive assessment basic for screening mild cognitive impairment [J]. J Am Geriatr Soc，2016，64（12）：

e285-e290. DOI：10.1111/jgs.14530.

[12] XI H T，GAN J H，LIU S，et al. Reproductive factors and cognitive impairment in natural menopausal women：a cross-sectional study［J］. Front Endocrinol，2022，13：893901. DOI：10.3389/fendo.2022.893901.

[13] SONG X Y，WU J，ZHOU Y F，et al. Reproductive and hormonal factors and risk of cognitive impairment among Singapore Chinese women［J］. Am J Obstet Gynecol，2020，223（3）：410.e1-410410.e23. DOI：10.1016/j.ajog.2020.02.032.

[14] HEYS M，JIANG C Q，CHENG K K，et al. Life long endogenous estrogen exposure and later adulthood cognitive function in a population of naturally postmenopausal women from Southern China：the Guangzhou Biobank Cohort Study［J］. Psychoneuroendocrinology，2011，36（6）：864-873. DOI：10.1016/j.psyneuen.2010.11.009.

[15] ZHOU R，LIU H M，ZOU L W，et al. Associations of parity with change in global cognition and incident cognitive impairment in older women［J］. Front Aging Neurosci，2022，14：864128. DOI：10.3389/fnagi.2022.864128.

[16] 谢延玲，吉维忠 . ApoE 基因与认知功能障碍的研究进展［J］. 临床医药文献电子杂志，2020，7（21）：196，198.

[17] 游春娇，徐艳杰，余超，等 . 女性高血压患者月经初潮年龄、绝经年龄及生殖期与认知功能的关系［J］. 中国医学科学院学报，2023，45（5）：760-767.

[18] HAN S L，LIU D C，TAN C C，et al. Male- and female-specific reproductive risk factors across the lifespan for dementia or cognitive decline：a systematic review and meta-analysis［J］. BMC Med，2023，21（1）：457. DOI：10.1186/s12916-023-03159-0.

[19] SHIMIZU Y，SAWADA N，IWASAKI M，et al. Reproductive history and risk of cognitive impairment in Japanese women［J］. Maturitas，2019，128：22-28. DOI：10.1016/j.maturitas.2019.06.012.

[20] NAJAR J，ÖSTLING S，WAERN M，et al. Reproductive period and dementia：a 44-year longitudinal population study of Swedish women［J］. Alzheimers Dement，2020，16（8）：1153-1163. DOI：10.1002/alz.12118.

[21] ETGEN T，BICKEL H，FÖRSTL H. Metabolic and endocrine factors in mild cognitive impairment［J］. Ageing Res Rev，2010，9（3）：280-288. DOI：10.1016/j.arr.2010.01.003.

（收稿日期：2024-04-18；修回日期：2024-07-13）
（本文编辑：贾萌萌）